

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D243/08



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01809933.5

A61K 31/551 C07D487/04

A61K 31/5517 C07D401/14

C07D403/06 C07D401/06

A61P 29/00 A61P 25/00

A61P 13/10 A61P 1/08

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1178923C

[22] 申请日 2001.5.18 [21] 申请号 01809933.5

[30] 优先权

[32] 2000.5.25 [33] EP [31] 00111249.9

[86] 国际申请 PCT/EP2001/005723 2001.5.18

[87] 国际公布 WO2001/090083 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.22

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·加莱 A·格尔格勒

T·格德尔 R·黑克

审查员 刘 雷

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

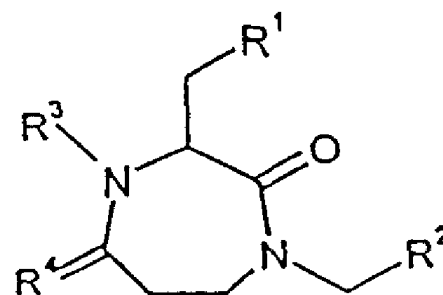
权利要求书 6 页 说明书 29 页

[54] 发明名称 1,4-二氮杂环庚烷-2,5-二酮衍生物及其作为 NK-1 受体拮抗剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用酸加成盐和对映异构体形式, 其中 R^1 , R^2 各自独立地是芳基或杂芳基, 其中杂芳基包含一或两个选自 N、O 或 S 的杂原子, 并且其中芳基或杂芳基可任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基彼此独立地是卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基; R^3 是氢、低级烷基、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_n$ -非芳族杂环, 所述杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基取代; R^4 是 $=O$ 、 $=N(CH_2)_nCH_3$ 或 $=N(CH_2)_nN(R)_2$; R_3 和 R_4 与和它们相连的 N 和 C 原子一起形成基团 $-CR^5=N-N=$; R^5 是氢、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_n$ -非芳族杂环, 所述杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基取代;

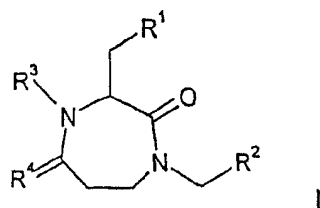
R 是氢或低级烷基; n 是 0、1、2 或 3。本发明化合物可用于治疗与 NK-1 受体有关的疾病。



知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 通式 I 的化合物及其可药用酸加成盐和对映异构体形式,



其中

R^1 , R^2 各自独立地是苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基或吡唑基, 这些基团可任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基彼此独立地是卤素、 CF_3 、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷基;

R^3 是氢、 C_{1-7} 烷基、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-CH_2$ -吡啶基、 $-CH_2$ -吡唑基、 $-(CH_2)_2$ -吗啉基或哌啶基, 所述吡啶基、吡唑基、吗啉基和哌啶基可任选地被卤素、 CF_3 、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷基取代;

R^4 是 $=O$ 、 $=N(CH_2)_nCH_3$ 或 $=N(CH_2)_nN(R)_2$;

R^3 和 R^4 与和它们相连的 N 和 C 原子一起可以形成基团 $-CR^5=N-N=$;

R^5 是氢、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-(CH_2)_2$ -吗啉基或 $-(CH_2)_{1 \text{ 或 } 2}$ -哌啶基, 所述吗啉基和哌啶基可任选地被卤素、 CF_3 、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷基取代;

R 是氢或 C_{1-7} 烷基;

n 是 0、1、2 或 3。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是氧代基团。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 都是选自苯基和萘基的芳基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中该化合物是

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮,

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮,

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮,

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-乙氧基-萆-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮,

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-丙基亚氨基-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮, 和

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萆-1-基-甲基)-4-吡啶-3-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 中有一个是选自苯基和萆基的芳基, 另一个是选自吡啶基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基和吡唑基的杂芳基。

6. 权利要求 5 的化合物, 所述化合物是(3S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-甲氧基-萆-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

7. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 都是选自吡啶基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基和吡唑基的杂芳基。

8. 权利要求 7 的化合物, 所述化合物是(3S)-1-(2,8-二-三氟甲基-喹啉-4-基-甲基)-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 与和它们相连的 N 和 C 原子一起是基团- $CR^5=N-N=$ 并且 R^5 具有权利要求 1 所述的含义。

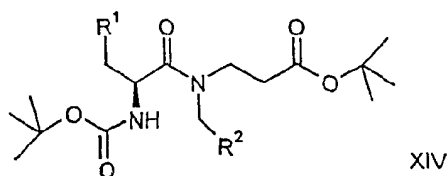
10. 权利要求 9 的化合物, 所述化合物是
(4S)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-(2-甲氧基-萆-1-基-甲基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-哌啶-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-二甲基氨基甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(1-甲基-哌啶-2-基)-7,8-

二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮, 和

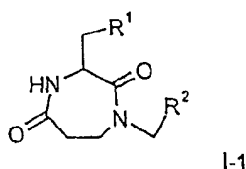
(RS)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-萘-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮。

11. 一种用于治疗偏头痛、类风湿性关节炎、哮喘、炎性肠疾病、呕吐、帕金森氏病、疼痛、头痛、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、吗啡戒断症状的缓解、心血管变化、水肿、鼻炎、节段性回肠炎、眼部损伤、焦虑、抑郁症、精神病、尿失禁、晕动病和治疗诱发性呕吐的药物, 其包含一种或多种权利要求 1-10 任一项所述的式 I 化合物和可药用赋形剂。

12. 一种制备如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法, 该方法包括
a) 环合式 XIV 的化合物

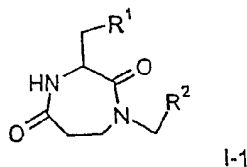


得到式 I-1 的化合物



其中 R¹ 和 R² 具有权利要求 1 中给出的含义, 或者

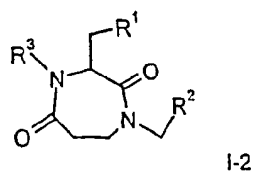
b) 将式 I-1 化合物



与式 II 化合物反应

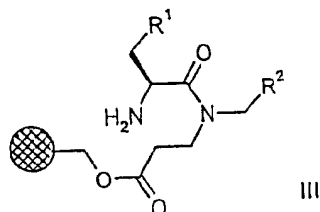


得到式 I-2 化合物

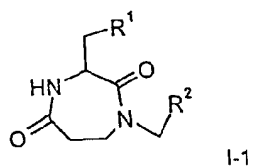


其中 R^1 - R^3 具有权利要求 1 中给出的含义并且 X 是卤素；
或者

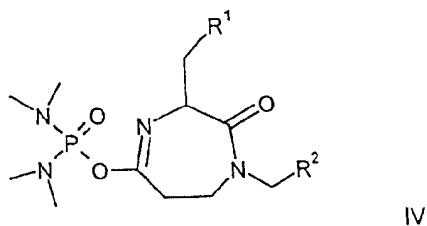
c) 环合式 III 的化合物



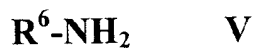
其中  表示树脂，
得到式 I-1 化合物



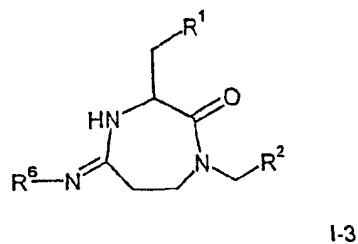
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中给出的含义，或者
d) 将式 IV 化合物



与式 V 化合物反应

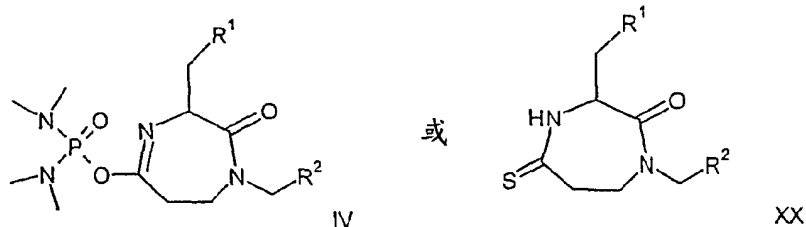


得到式 I-3 化合物



其中 R^6 是 $-(CH_2)_nCH_3$ 或者 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 并且 R^1 、 R^2 、 n 和 R 具有权利要求 1 中给出的含义, 或者

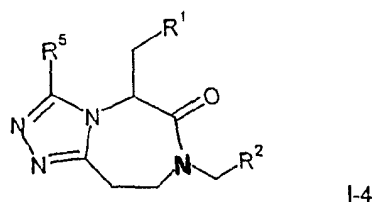
e) 将式 IV 或 XX 的化合物



与式 VI 化合物反应

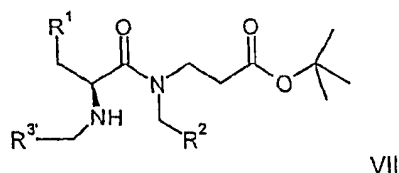


得到式 I-4 化合物

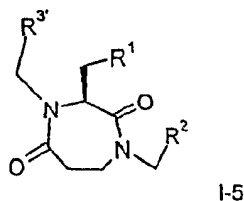


其中取代基的定义如权利要求 1 所述, 或者

f) 环合式 VII 的化合物



得到式 I-5 化合物



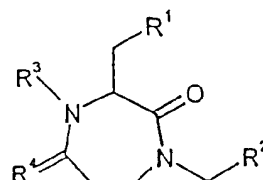
其中 R^3 是 C_{1-7} 烷基、 $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$ 、吡啶基、吡唑基、 $-CH_2$ -吗啉基, 其中的吡啶基、吡唑基、吗啉基可任选地被卤素、 CF_3 、 C_{1-7} 烷氧基或者 C_{1-7} 烷基取代; 并且 R^1 和 R^2 如权利要求 1 所述, 并且如果需要, 在上面给出的定义范围内, 改变一个或多个取代基 R^1-R^3 , 并且如果需要, 将所得化

合物转化为可药用酸加成盐或者转化为其对映异构体形式。

13. 权利要求 1-10 任一项所述的式 I 化合物在制备用于治疗与 NK-1 受体有关之疾病的药物中的用途。

1,4-二氮杂环庚烷-2,5-二酮衍生物及其作为 NK-1 受体拮抗剂的应用

本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用酸加成盐和它们的对映异构体形式,



其中

R^1 , R^2 各自独立地是芳基或杂芳基, 其中杂芳基包含一或两个选自 N、O 或 S 的杂原子, 并且其中芳基或杂芳基可任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基彼此独立地是卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基;

R^3 是氢、低级烷基、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_n$ -非芳族杂环, 所述杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基取代;

R^4 是 $=O$ 、 $=N(CH_2)_nCH_3$ 或 $=N(CH_2)_nN(R)_2$;

R^3 和 R^4 与和它们相连的 N 和 C 原子一起形成基团 $-CR^5=N-N=$;

R^5 是氢、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_n$ -非芳族杂环, 所述杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基取代;

R 是氢或低级烷基;

n 是 0、1、2 或 3。

式 I 化合物和它们的盐具有有价值的治疗性质。现出人意料地发现本发明化合物是神经激肽 1(NK-1, P 物质)受体的拮抗剂。P 物质是天然存在的十一肽, 属于速激肽家族的肽, 后者之所以这样称谓是因为它们可促进血管外平滑肌组织的收缩作用。

P 物质受体是 G 蛋白-偶联受体大家族的一员。

P 物质(NK-1)的神经肽受体广泛分布于整个哺乳动物神经系统(尤其是

脑和脊柱神经节)、循环系统和周围组织(尤其是十二指肠和空肠)并参与调节多种不同的生物学过程。哺乳动物速激肽 P 物质的中枢和外周作用与许多炎症病症有关,所述病症包括偏头痛、类风湿关节炎、哮喘和炎症肠病以及调停呕吐反射和调节中枢神经系统(CNS)的病症,例如帕金森氏病(Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214)和焦虑(Can., J. Phys., 1997, 75, 612-621)。

“速激肽受体与速激肽受体拮抗剂”(J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993)综述了速激肽受体拮抗剂在下列疾病中的应用:疼痛、头痛(尤其是偏头痛)、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、吗啡戒断症状的缓解、心血管变化、水肿(例如热损伤引起的水肿)、慢性炎症性疾病(例如类风湿关节炎)、哮喘/支气管过度反应和其它呼吸疾病(包括变应性鼻炎)、炎症肠病(包括溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)、眼部损伤和眼部炎症性疾病。

“Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)”和“Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)”中还记载了神经激肽 1 受体拮抗剂用于治疗某些形式的尿失禁的用途。

此外,神经激肽 1 受体拮抗剂正被开发用于治疗多种与速激肽,尤其是与 P 物质过量或失衡有关的生理病症。其中涉及 P 物质的病症实例包括中枢神经系统疾病,例如焦虑、抑郁症和精神病(WO 95/16679、WO 95/18124 和 WO 95/23798)。

神经激肽-1 受体拮抗剂还用于治疗晕动病和用于治疗诱发性呕吐。

此外,The New England Journal of Medicine, 340 卷, No. 3 190-195, 1999 描述了选择性神经激肽-1 受体拮抗剂可减轻顺铂诱发的呕吐。

另外,美国专利 5,972,938 描述了一种通过施用速激肽受体,例如 NK-1 受体拮抗剂治疗精神免疫学或身心失调性病症的方法。

“Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)”和“Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)”中还记载了神经激肽 1 受体拮抗剂用于治疗某些形式的尿失禁的用途。

据报道, NK1 受体拮抗剂在创伤性脑损伤的治疗中也具有有益效果(Prof. Nimmo 在 2000 年 10 月 17-20 日于法国 La Grande Motte 召开的“国际速激肽会议”上的题为“神经激肽 1 (NK-1)受体拮抗剂改善创伤性脑损

伤后的神经病学结果”的口头公开(作者: A. J. Nimmo, C. J. Bennett, X.Hu, I. Cernak, R. Vink))。

式 I 化合物可以以其前药形式使用。前药的实例是酯、N-氧化物、磷酸酯、葡萄糖酰胺(glycoamide)酯、甘油酯结合物等。前药可提升本发明化合物在吸收、分布药动力学和转运至脑方面的价值。

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用盐和它们的对映异构体形式, 上述化合物的制备方法, 包含它们的药物组合物和其制备方法以及上述化合物在控制或者预防疾病, 尤其是前面提及的那些种类的疾病中的用途或在制备相应药物中的应用。

本发明最优选的适应症包括中枢神经系统疾病, 例如通过施用 NK-1 受体拮抗剂来治疗或预防某些抑郁症或呕吐。大抑郁发作被定义为在至少两周的期间内大多数天并且几乎每天都存在抑郁情绪或者对所有事情或几乎所有活动都失去兴趣或者感到不快。

本发明描述中使用的常规术语的下列定义适用于单独或者组合出现的各个术语。

本发明所用的“低级烷基”是指包含 1-7 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。优选的低级烷基是具有 1-4 个碳原子的基团。

术语“低级烷氧基”是指其中烷基是如上定义的, 并且通过氧原子相连的基团。

术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

术语“芳基”是指, 例如苯基或萘基, 它们可任选地被 1-3 个取代基, 例如卤素、三氟甲基、低级烷基或低级烷氧基取代。

术语“杂芳基”是指, 例如下列杂环: 吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、引唑基、引哚基、吡唑基、苯并噻吩基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、异喹啉基、异噻唑基或者喹啉基。优选的是吡啶基、喹啉基、引哚基、苯并噻吩基和吡唑基。

术语“非芳族的杂环”是指, 例如下列基团: 吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基和哌嗪基。优选的基团是吗啉基和哌啶

基。

术语“可药用酸加成盐”包括与无机酸或有机酸成的盐，例如与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等成的盐。

优选的实例是其中 R^4 是氧代基团并且 R^1 和 R^2 都是芳基的化合物，例如下列化合物：

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮，

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮，

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮，

3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-乙氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮，

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-丙基亚氨基-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮盐酸盐，和

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-4-吡啶-3-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

还优选的是其中 R^4 是氧代基团并且 R^1 和 R^2 中有一个是芳基并且另一个是杂芳基的化合物。

这类化合物的实例是：

(3S)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

还优选的是其中 R^4 是氧代基团并且 R^1 和 R^2 都是杂芳基的化合物，例如下列化合物：

(3S)-1-(2,8-二-三氟甲基-喹啉-4-基-甲基)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮。

还优选的是其中 R^3 和 R^4 与和它们相连的 N 和 C 原子一起是基团 $-CR^5=N-N=$ ，并且 R^5 具有上述含义的化合物。

这类化合物的实例是：

(4S)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-哌啶-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,

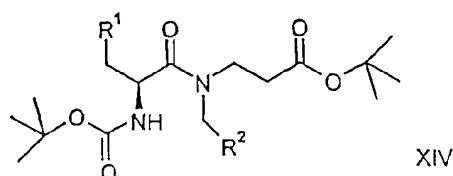
(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-二甲基氨基甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮,

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(1-甲基-哌啶-2-基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮, 和

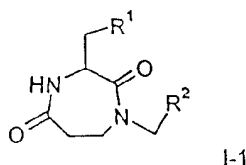
(RS)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-萘-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮。

本发明式 I 化合物和它们的可药用盐可通过本领域已知的方法制备, 例如通过下述的方法制备, 该方法包括

a) 环合式 XIV 的化合物

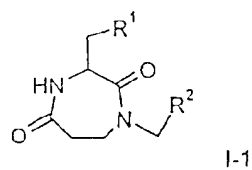


得到式 I-1 的化合物



其中 R¹ 和 R² 具有上面给出的含义, 或者

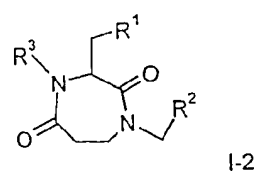
b) 将式 I-1 化合物



与式 II 化合物反应



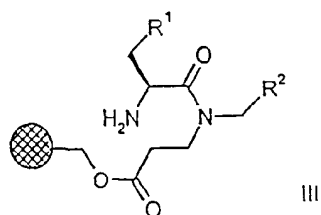
得到式 I-2 化合物



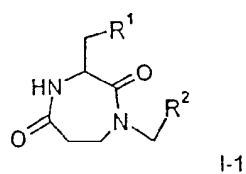
其中 R^1 - R^3 具有上面给出的含义并且 X 是卤素。

或者

c) 环合式 III 的化合物

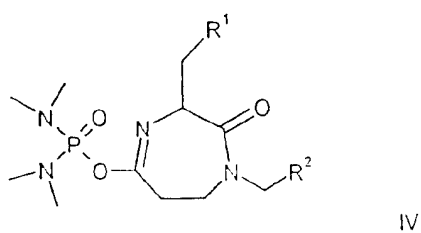


得到式 I-1 化合物



其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，或者

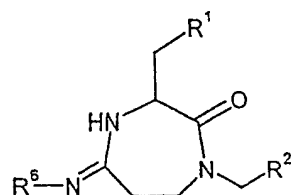
d) 将式 IV 化合物



与式 V 化合物反应



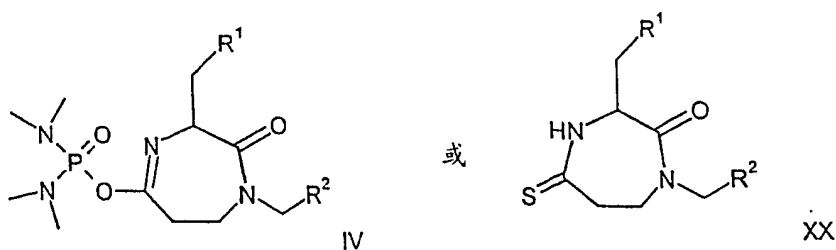
得到式 I-3 化合物



I-3

其中 R^6 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 或者 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$ 并且 R^1 、 R^2 、 n 和 R 具有上面给出的含义, 或者

e) 将式 IV 或 XX 化合物



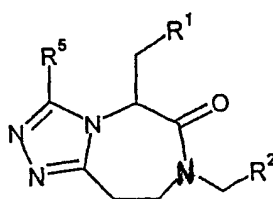
IV

XX

与式 VI 化合物反应



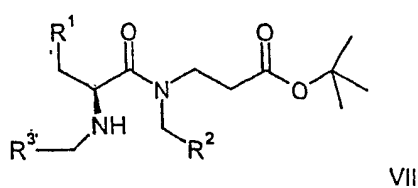
得到式 I-4 化合物



I-4

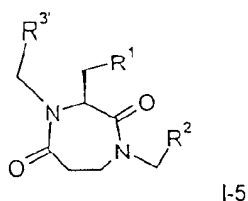
其中取代基的定义如上面所述, 或者

f) 环合式 VII 的化合物



VII

得到式 I-5 化合物



其中 R^3 是低级烷基、 $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_{n-1}$ -非芳族杂环，其中杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或者低级烷基取代；并且 R^1 和 R^2 如上所述，或者

g) 在上面给出的定义范围内，改变一个或多个取代基 R^1 - R^3 ，并且如果需要，将所得化合物转化为可药用酸加成盐或者转化为其对映异构体形式。

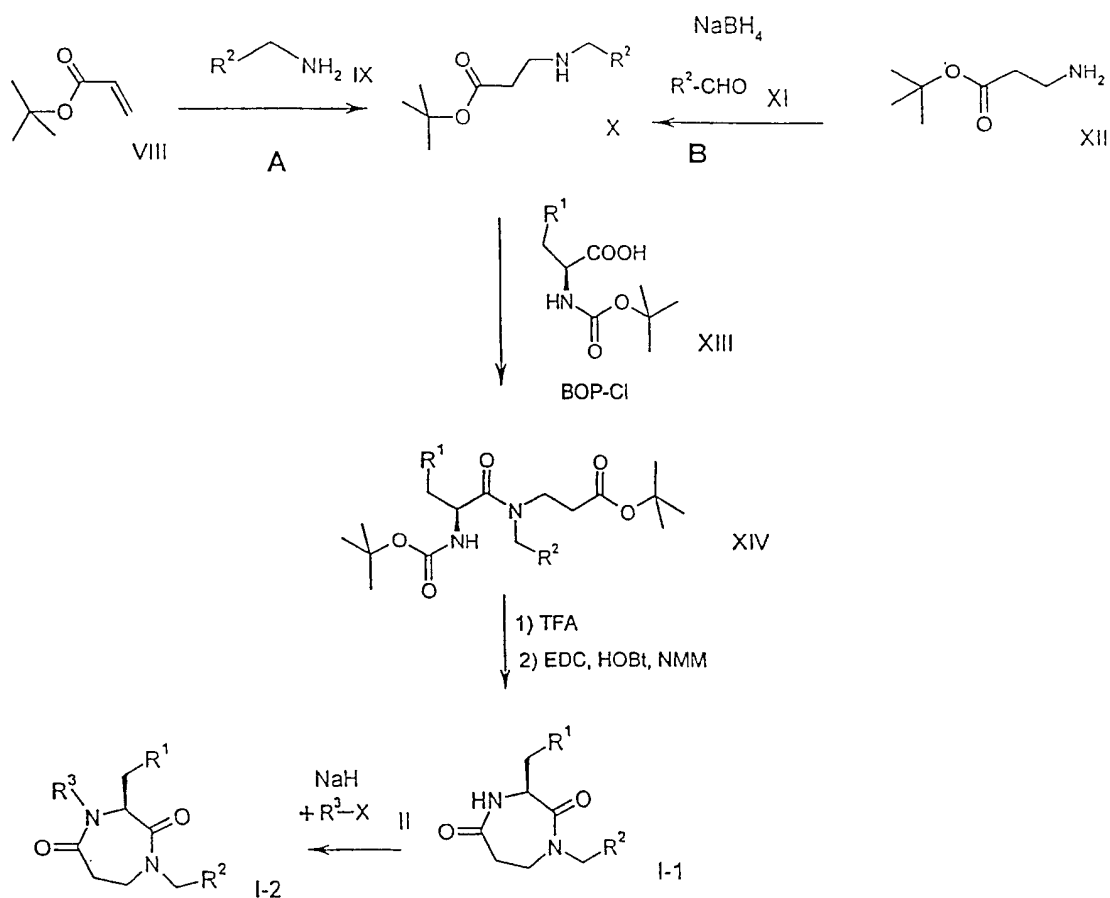
下列方案 1-4 详细描述了式 I 化合物的制备方法。原料是已知化合物或者可按照本领域已知的方法制备。

在下列方案中，使用下列缩写：

BOP-Cl	二-(2-氧代-3-咪唑烷基)次膦酰氯
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
NMM	N-甲基吗啉
DIPEA	N-乙基二异丙基胺
TFA	三氟乙酸
HOBt	1-羟基-苯并三唑
DIC	二异丙基碳二亚胺
Fmoc	[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑

方案 1

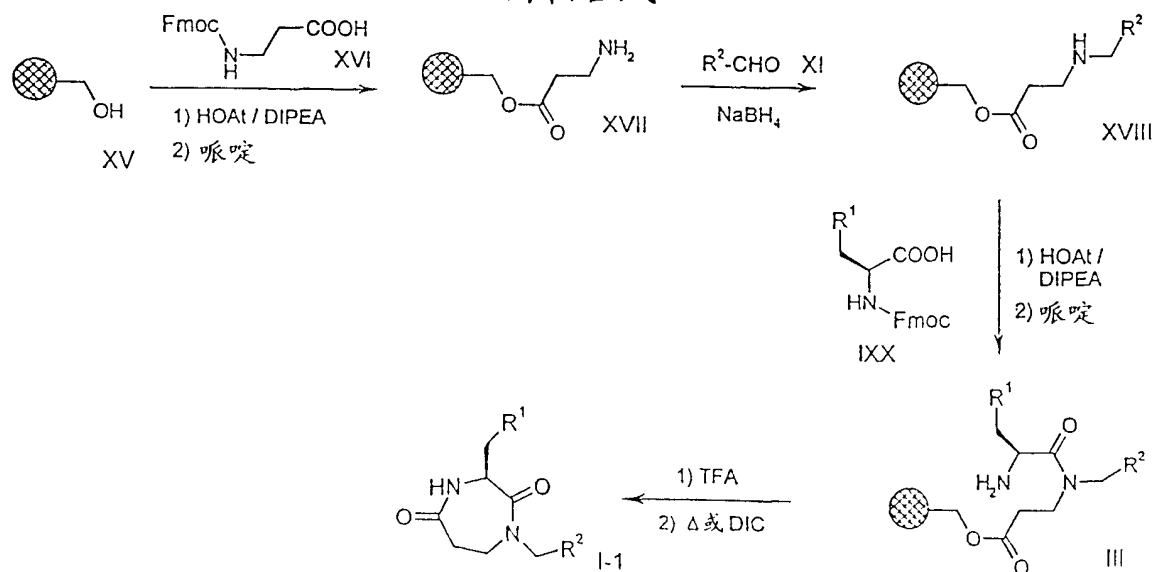
溶液中的合成



取代基的定义如上所述。

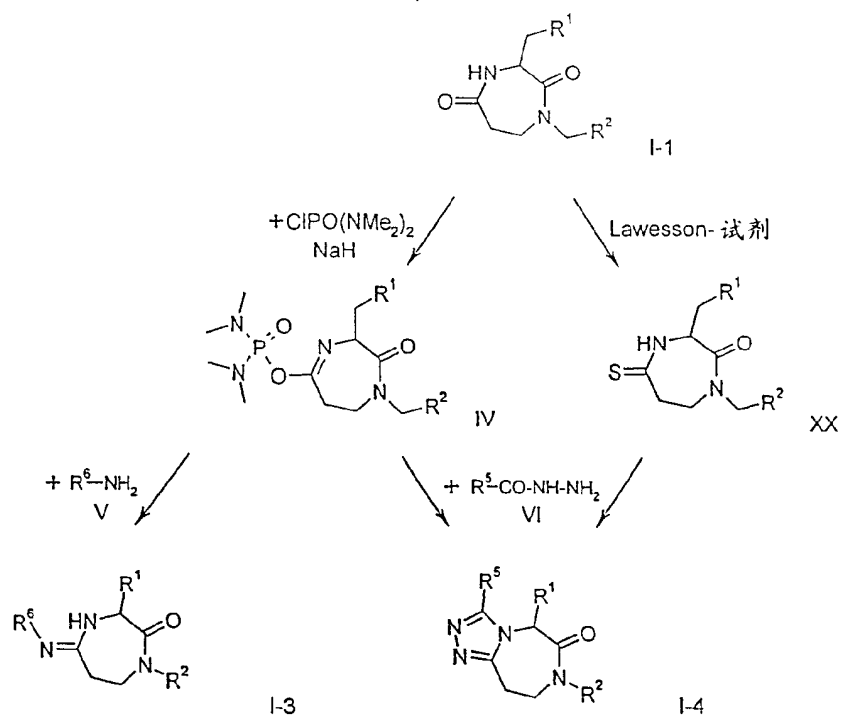
方案 2

固相合成



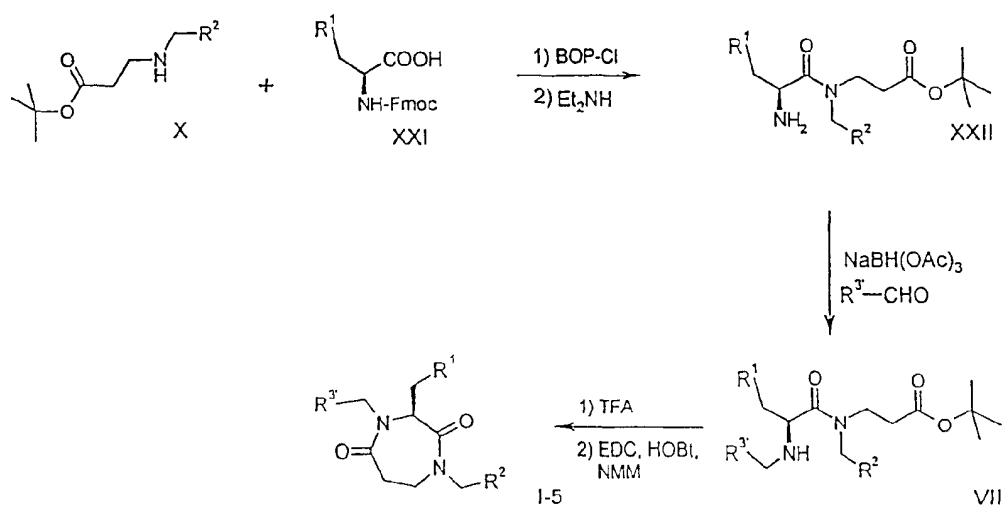
取代基的定义如上所述。

方案 3



R^1 、 R^2 和 R^5 如上所述，并且 R^6 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 或者 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$ ，其中 R 是氢或低级烷基且 n 是 0-3。

方案 4



R^1 和 R^2 如上所述, 并且 R^3 是低级烷基、 $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}$ -杂芳基或者是 $-(CH_2)_{n-1}$ -非芳族杂环, 所述杂环可任选地被卤素、 CF_3 、低级烷氧基或低级烷基取代;

按照方案 1, 制得了如下的实施例 1-5 和 8-18 的化合物:

在约 $70^\circ C$ 下, 将式 IX 化合物(其中 R^2 是, 例如 3,5-三氟甲基苯基、萘-1-基、4-氯-3-(三氟甲基)-苯基、2-甲氧基-萘-1-基、2-甲基-萘-1-基或者 2-乙氧基-萘-1-基)加到式 VIII 的叔丁基丙烯酸酯的乙醇溶液中。将所得液体溶于含式 XIII 化合物(其中 R^1 可以是, 例如 3,4-二氯苯基, 苯并[b]噻吩-3-基、4-氯苯基、3-氯苯基、吡啶-3-基或者 2,4,5-三氯-苯基)、N-甲基吗啉(NMM)和二-(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯(BOP-Cl)的二氯甲烷溶液中。在室温将该混合物搅拌约 2 小时。干燥后, 往该残余物中加入 NMM、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDC)、1-羟基-苯并三唑(HOBT)和 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDC), 得到式 I-1 化合物。

另外, 根据方案 1, 式 I-1 化合物的氢原子可被取代基 R^3 置换, 实施例 13 和 14 中描述了这种方法: 在室温和氩气氛下, 往式 I-1 化合物的 DMF 溶液中加入氢化钠在矿物油中的悬浮液。然后, 加入式 II 化合物, 例如碘甲烷或者 4-(2-氯乙基)-吗啉, 得到式 I-2 化合物。

按照方案 1, 式 X 化合物也可通过实施例 2a、3 和 8 中描述的方法获得。将式 XI 化合物, 例如 2-甲氧基萘甲醛、2,8-二(三氟甲基)-4-喹啉甲醛或者 4-甲氧基萘甲醛溶于二氯甲烷。往冷却($0^\circ C$)的该溶液中加入硼氢化钠并搅拌约 1 小时。纯化残余物, 得到式 X 化合物。

按照方案 2, 制备实施例 6 和 7。这些方法是固相合成方法。将 β -丙氨酸- NH_2 -WANG 树脂在二氯甲烷中的浆料用式 XI 化合物, 例如 1-萘甲醛或者二-3,5-三氟甲基-苄基醛和三乙酰氧基硼氢化钠处理。将该树脂用四氢呋喃、水、10%碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷洗涤。使该树脂的浆料溶胀约 30 分钟。然后加入 1-羟基-7-氮杂苯并三唑、二异丙基碳二亚胺(DIC)、N[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-色氨酸(Fmoc-L-色氨酸)和二异丙基乙基胺。树脂洗涤后, 通过在室温下加入吡啶的二甲基甲酰胺溶液除去 N-保护基团。然后, 在三氟乙酸(TFA)和二氯甲烷的混合液中将树脂搅拌约 30 分钟。

有机层浓缩和共沸干燥后，加入二异丙基乙基胺(DIPEA)、DIC 和 4-二甲基胺吡啶。搅拌该混合物并除去挥发物。获得式 I-1 化合物。

方案 3，尤其是在实施例 19-27 中描述了式 I-3 和 I-4 化合物的制备。按照方案 3，将式 I-1 化合物，例如 (3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮、(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮或者(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(萘-1-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮溶于二甲基甲酰胺，然后在室温下加入氢氧化钠的矿物油悬浮液。形成透明溶液后，加入二(二甲基氨基)膦酰氯(IV)。搅拌该反应混合物，然后加入相应的式 VI 的胍，得到式 I-4 化合物。另一种获得式 I-4 化合物的方法是，将式 I-1 化合物与 Lawesson 试剂反应。通过柱色谱分离所得的二硫代酰胺并如上所述加入相应的酰胍，得到所需的式 I-4 化合物。

此外，按照方案 3，通过将式 IV 化合物与式 V 的胺衍生物反应获得式 I-3 化合物。式 V 中的 R^6 是 $-(CH_2)_nCH_3$ 或者基团 $-(CH_2)_nN(R)_2$ ，其中 R 是低级烷基或氢并且 n 是 0-3。该反应在约 50℃ 下进行。

按照反应方案 4 获得式 I-5 化合物。实施例 28-36 详细地描述了该方法步骤。将式 XXI 化合物，例如 9-苄甲氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸悬浮于二氯甲烷、NMM 和 BOP-Cl 的溶液中。然后，加入式 X 化合物，例如 3-(3,5-二-三氟甲基苄基氨基)-丙酸叔丁酯，得到式 XXII 化合物。在三乙酰氧基硼氢化钠的存在下，往式 XXII 化合物的 1,2-二氯乙烷溶液中加入相应的醛，得到式 VII 化合物，然后将其用 TFA、NMM、EDC 和 HOBT 环合为相应的式 I-5 化合物。

按照本领域已知的和本领域专业技术人员熟悉的方法，在室温下形成盐。可考虑与无机酸形成的盐，也可考虑与有机酸形成的盐。这类盐的实例是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

如前面所述，式 I 化合物及其可药用加成盐具有有价值的药理性质。现在发现，本发明化合物是神经激肽 1 (NK-1, P 物质)受体的拮抗剂。

根据下面给出的试验对化合物进行了研究。

以用人 NK₁ 受体感染(使用 Semliki 病毒表达系统)并用 [³H]P 物质(终浓度 0.6nM)放射标记的 CHO 细胞中的人 NK₁ 受体评价试验化合物对 NK₁ 受体的亲和性。在包含 BSA (0.04%)、亮肽素(8 μg/ml)、MnCl₂ (3mM)和 磷酸二肽(2 μM)的 HEPES 缓冲液(50mM, pH 7.4)中进行结合试验。结合试验由 250μl 膜悬浮液(1.25 x 10⁵ 个细胞/测定管)、0.125μl 置换试剂缓冲液和 125μl [³H]P 物质组成。用至少 7 种浓度的化合物确定置换曲线。将分析试管在室温下培养 60 分钟后,在真空下,将试管内容物快速滤过预先用 PEI (0.3%)浸泡 60 分钟的 GF/C 滤器,并用 2 x 2ml HEPES 缓冲液(50mM, pH 7.4)洗涤。通过闪烁计数法测定滤器上保留的放射性。所有分析都在至少 2 次独立的实验中一式三份地进行。

以 pK_i 形式给出的优选化合物的 NK-1 受体亲和性为 8.00-9.00。

下表显示了某些优选化合物的比活性数据:

实施例序号	PK _i
26	8.15
24	8.25
17	8.27
23	8.36
21	8.41
16	8.42
15	8.49
20	8.61
19	8.76

式 I 化合物及其可药用酸加成盐可例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可例如以片剂、包衣片、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或者混悬液形式经口服给药。但也可例如以栓剂形式通过直肠给药,或者以注射液形式非胃肠给药。

式 I 化合物及其可药用酸加成盐可用药物惰性的、无机或有机赋形剂加工制备片剂、包衣片、糖锭剂和硬明胶胶囊。作为这类赋形剂,可使用

乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等，用于制备片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。

软明胶胶囊的适宜赋形剂是，例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

用于制备溶液和糖浆的适宜赋形剂是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜赋形剂是，例如水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜赋形剂是，例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半固体或者液体多元醇等。

此外，药物制剂可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或者抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

剂量可在较宽的限度内变化，但是在每个特定病例中，当然应适合于个体需求。在口服给药的情况下，每日剂量一般宜为约 10-1000mg 式 I 化合物/人，但当需要时，剂量也可超过上限。

下列实施例用来说明本发明而非限制本发明。所有的温度均以摄氏度给出。

实施例 1

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

a) 3-(3,5-二-三氟甲基-苄基氨基)-丙酸叔丁酯

往 641mg (5mmol)丙烯酸叔丁酯的乙醇溶液中加入 1.22g (5mmol)二-3,5-三氟甲基-苄胺。将该溶液在 70℃搅拌 24 小时后，蒸发溶剂，残余物经快速色谱纯化(SiO_2 , 石油醚/乙醚=1:1)，得到 1.255g (67.5%)无色液体状的标题化合物。

MS m/e (%): 372.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 50), 316.2 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$)。

b) S-3-[(3,5-二-三氟甲基-苄基)-(2-叔丁氧羰基氨基-3-(3,4-二氯苯基)-丙酰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

往 335mg (1mmol)叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸在 5ml 二氯甲烷中的溶液中加入 202mg (2mmol) N-甲基吗啉和 255mg (1mmol)二(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯,并在氩气氛下将该混合物搅拌 15 分钟。然后加入 371mg (1mmol) 3-(3,5-二-三氟甲基-苄基氨基)-丙酸叔丁酯并将该混合物在室温搅拌 2 小时。加入水(5ml),分离有机层,水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并蒸发。残余物经柱色谱纯化(SiO_2 , 石油醚/乙醚=1:1),得到 454mg (66%)标题化合物。

MS m/e (%): 688 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 690 ($\text{M}+\text{H}^+$, 40)。

c) (3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

往 344mg (0.5mmol) S-3-[(3,5-二-三氟甲基-苄基)-(2-叔丁氧羰基氨基-3-(3,4-二氯苯基)-丙酰基)-氨基]-丙酸叔丁酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液中加入 2ml 三氟乙酸并将该混合物在室温搅拌 2 小时。减压蒸发溶剂和三氟乙酸。真空干燥后,将残余物溶于 3ml 二氯甲烷,并加入 177mg (1.75mmol) N-甲基吗啉, 96mg (0.5mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和 67mg (0.5mmol) 1-羟基苯并三唑。将该混合物在室温搅拌过夜。往该反应混合物中加入水(3ml),分离两相,有机层经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后,残余物经柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯),得到 80mg (43%)白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 554.1 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$, 100), 556.2 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$, 60)。

实施例 2

(3S)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

a) 3-[(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-氨基]-丙酸叔丁酯

往 0.559g (3mmol) 2-甲氧基萘甲醛和 0.436g (3mmol) 3-氨基丙酸叔丁

酯在 6ml 二氯甲烷中的溶液中加入硫酸镁，并将该混合物在室温下振摇 18 小时。从反应混合物中分离出硫酸镁并用二氯甲烷洗涤两次。蒸发合并的有机层后，将残余物再溶于甲醇中。往搅拌和冷却(0℃)的该溶液中每次少量地加入 227mg (6mmol) 硼氢化钠。继续在 0℃ 搅拌 1 小时。蒸发甲醇，加入水(50ml)并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/乙醚=1:1)，得到 297mg (31%) 标题化合物。

MS m/e (%): 316.3 (M+H⁺, 100)。

b) S-3-{2-叔丁氧羰基氨基-2-[(2-叔丁氧羰基-乙基)-(2-甲氧基萆-1-基-甲基)-氨基甲酰基]-乙基}-吡啶-1-甲酸叔丁酯

往 404mg (1mmol) N,1-二(叔丁氧羰基)-L-色氨酸在 5ml 二氯甲烷中的溶液中加入 202mg (2mmol) N-甲基吗啉和 255mg (1mmol) 二(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯，并将该混合物在氩气氛和室温下搅拌 15 分钟。然后加入 315mg (1mmol) 3-[(2-甲氧基-萆-1-基甲基)-氨基]-丙酸叔丁酯，并将该混合物在室温搅拌 2 小时。加入水(5ml)，分离有机层，水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并蒸发。残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/乙醚=1:1)，得到 454mg (66%) 标题化合物。

MS m/e (%): 702.4 (M+H, 100)。

c) (3S)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-1-(2-甲氧基-萆-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

往 351mg (0.5mmol) S-3-{2-叔丁氧羰基氨基-2-[(2-叔丁氧羰基-乙基)-(2-甲氧基萆-1-基甲基)-氨基甲酰基]-乙基}-吡啶-1-甲酸叔丁酯在 1ml 二氯甲烷中的溶液中加入 1ml 三氟乙酸并将该混合物在室温搅拌 2 小时。减压并在 40℃ 的浴温下蒸发溶剂和三氟乙酸。真空干燥后，将残余物溶于 3ml 二氯甲烷，并加入 177mg (1.75mmol) N-甲基吗啉、96mg (0.5mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和 67mg (0.5mmol) 1-羟基苯并三唑。将该混合物在室温搅拌过夜。往该反应混合物中加入水(3ml)，分离两相，

有机层经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后，残余物经柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯)，得到 50mg (46%)白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 428.6 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 450.4 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 60)。

实施例 3

(3S)-1-(2,8-二-三氟甲基-喹啉-4-基-甲基)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 2 描述的方法，在步骤 a)中使用 2,8-二(三氟甲基)-4-喹啉甲醛代替 2-甲氧基萘甲醛，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 535.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

实施例 4

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法，在步骤 a)中使用 1-氨基甲基萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b)中使用叔丁氧羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 427.4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 429.4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 50)。

实施例 5

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 4 描述的方法，在步骤 b)中使用叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸，以相当的产率制得标题化合物。

使用 CHIRALPAK AS 180 柱并使用外消旋的(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-萘-1-基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮(参见实施例 4)作为标准，通过手性 HPLC 测得该化合物为对映异构体纯的(>99%)。

MS m/e (%): 427.4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 429.4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 60)。

实施例 6

(3S)-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

将 1.73g (2mmol, 负载量 0.86g) β -丙氨酸-NH₂-WANG 树脂在 50ml 二氯甲烷中的浆料用 2.5g (16mmol) 1-萘甲醛和 3.4g (16mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠处理。该混合物在室温振摇 18 小时后, 将树脂依次用四氢呋喃、水、10%碳酸氢钠水溶液、水、四氢呋喃、二氯甲烷洗涤并干燥, 得到 1.91g 浅黄色树脂。

使该树脂在 45ml 二氯甲烷和 15ml 二甲基甲酰胺的混合物中的浆料溶胀 30 分钟。然后加入 0.82g (6mmol) 1-羟基-7-氮杂苯并三唑、0.76g (6mmol) 二异丙基碳二亚胺、2.3g (6mmol) N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-色氨酸和 1.5g (12mmol) 二异丙基乙基胺。振摇 24 小时后, 树脂用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲醇、乙醚洗涤并干燥。为除去 N-保护基, 室温下将树脂在 40% 哌啶的二甲基甲酰胺溶液(70ml)中搅拌。树脂用二甲基甲酰胺、甲醇、乙醚洗涤并干燥, 得到 1.75g 灰白色树脂。

室温下, 将该树脂在 10ml 三氟乙酸和 10ml 二氯甲烷的混合物中搅拌 30 分钟。将树脂与溶液分离并用二氯甲烷洗涤三次。将合并的有机层减压浓缩。残余物与甲苯共沸干燥, 得到 0.36g (45%) 泡沫状产物。

往 50mg (0.12mmol) 该残余物、0.042ml (0.24mmol) 二异丙基乙基胺的溶液中加入 0.038ml (0.24mmol) 二异丙基碳二亚胺和 2mg 4-二甲基氨基吡啶。将该混合物在室温搅拌 18 小时后, 除去挥发物, 加入 15% 氯化铵水溶液, 并用二氯甲烷萃取该混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 43mg (90%) 灰白色固体。

MS m/e (%): 398.4 (M+H⁺, 100)。

实施例 7

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 6 描述的方法, 使用二-3,5-三氟甲基-苄基醛代替 1-萘甲醛, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 484.4 (M+H⁺, 100)。

实施例 8

(3S)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-1-(4-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 2 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 4-甲氧基萘甲醛代替 2-甲氧基萘甲醛, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 428.5 ($M+H^+$, 100), 450.4 ($M+Na^+$, 50)。

实施例 9

(3S)-3-苯并[b]噻吩-3-基-甲基-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b) 中使用叔丁氧羰基-L-3-苯并噻吩基丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 415.3 ($M+H^+$, 100), 437.4 ($M+Na^+$, 70)。

实施例 10

(3S)-3-(4-氯-苄基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b) 中使用叔丁氧羰基-L-4-氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 393.2 ($M+H^+$, 100), 395.2 ($M+H^+$, 60)。

实施例 11

(3S)-3-(3-氯-苄基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b) 中使用叔丁氧羰基-L-3-氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 393.2 ($M+H^+$, 100), 395.2 ($M+H^+$, 50)。

实施例 12

(3S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 4-氯-3-(三氟甲基)-苄胺代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b) 中使用 N,1-二(叔丁氧羰基)-L-色氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相同产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 450.3 ($M+H^+$, 100), 452.2 ($M+H^+$, 30)。

实施例 13

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-甲基-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

在室温和氩气氛下, 往 214mg (0.5mmol) (RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮在 3ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 26mg (0.6mmol) 55%氯化钠在矿物油中的悬浮液。形成透明溶液后(约 20 分钟内), 加入 106mg (0.75mmol) 碘甲烷。将氩气氛下, 将该反应混合物在室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂后, 加入水(5ml)并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物经柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯), 得到 129mg (58.5%) 白色结晶状的标题化合物。

MS m/e (%): 441.3 ($M+H^+$, 100), 443.3 ($M+H^+$, 50)。

实施例 14

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮盐酸盐

按照实施例 13 描述的方法, 使用 4-(2-氯乙基)-吗啉和催化量的碘化钾代替碘甲烷, 然后形成盐酸盐, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 540.3 ($M+H^+$, 100), 542.3 ($M+H^+$, 70)。

实施例 15

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基-2-甲氧基-萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 457.4 ($M+H^+$, 100)。

实施例 16

(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基-2-甲基-萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 441.4 ($M+H^+$, 100)。

实施例 17

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-乙氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 1-氨基甲基-2-乙氧基-萘代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b) 中使用叔丁氧羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 470.2 ($M+H^+$, 100)。

实施例 18

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(2,4,5-三氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法, 在步骤 b) 中使用叔丁氧羰基-DL-2,4,5-三氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 547.1 ($M+H^+$, 100)。

实施例 19

(4S)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

在室温和氩气氛下，往 107mg (0.25mmol) (3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮在 2ml 二甲基甲酰胺的悬浮液中加入 20mg (0.5mmol) 55% 氢氧化钠在矿物油中的悬浮液。形成透明溶液后(约 20 分钟内)，加入 85mg (0.5mmol) 二(二甲基氨基)膦酰氯。在氩气氛下，将该反应混合物在室温搅拌 3 小时。加入甲酰肼(60mg, 1mmol) 并在 130℃ 继续搅拌过夜。真空蒸发溶剂后，加入碳酸氢钠溶液(5ml)，该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 二氯甲烷/甲醇)，得到 50mg (44.2%) 白色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 481.3 (M+H⁺, 100)。

实施例 20

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

按照实施例 19 描述的方法，使用(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮代替(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 535.9 (M+H⁺, 100)。

实施例 21

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

a) (RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-硫代-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮

往 2.56g (5mmol) (RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮在 20ml 甲苯中的悬浮液中加入 1.01g (0.25mmol)

Lawesson 试剂并将该混合物在 120℃搅拌 2 小时。

加入水(20ml)，并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩，得到白色固体。该物质经柱色谱纯化并与二硫代酰胺分离(SiO₂，己烷/乙酸乙酯)，得到 1.09g (41%)标题化合物。MS m/e (%): 527.1 (M-H, 100)。

b) (RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

往 106mg (0.2mmol) (RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-硫代-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮在 1ml 丁-1-醇的溶液中加入 42mg (0.24mmol) 3-吗啉-4-基-丙酰肼。该反应混合物在 130℃搅拌过夜。真空蒸发溶剂后，加入水(5ml)并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物经柱色谱纯化(SiO₂，二氯甲烷/甲醇=95:5)，得到 77mg (59.2%)浅黄色固体状标题化合物。MS m/e (%): 650.0 (M+H⁺, 100)。

实施例 22

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-哌啶-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

按照实施例 21 描述的方法，在步骤 b)中使用哌啶-1-基-乙酰肼代替 3-吗啉-4-基-丙酰肼，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 634.1 (M+H⁺, 100)。

实施例 23

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-二甲基氨基甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

按照实施例 21 描述的方法，在步骤 b)中使用 2-(二甲基氨基)乙酰肼代替 3-吗啉-4-基-丙酰肼，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 594.1 (M+H⁺, 100)。

实施例 24

(RS)-6-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-4-(3,4-二氯-苄基)-3-(1-甲基-哌啶-2-基)-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

按照实施例 21 描述的方法, 在步骤 b) 中使用 1-甲基-哌啶-2-甲酰肼代替 3-吗啉-4-基-丙酰肼, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 634.1 (M+H⁺, 100)。

实施例 25

(RS)-4-(3,4-二氯-苄基)-6-萘-1-基-甲基-7,8-二氢-6H-1,2,3a,6-四氮杂-甘菊环-5-酮

按照实施例 19 描述的方法, 使用(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(萘-1-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮代替(3S)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 451.3 (M+H⁺, 100)。

实施例 26

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-丙基亚氨基-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮盐酸盐

在室温和氩气氛下, 往 160mg (0.31mmol) (RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-硫代-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮在 2ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入 25mg (0.6mmol) 55%氢氧化钠在矿物油中的悬浮液。形成透明溶液后(约 20 分钟内), 加入 106mg (0.62mmol) 二(二甲基氨基)膦酰氯。在氩气氛下, 将该反应混合物在室温搅拌 3 小时。加入丙胺(91mg, 1.25mmol)并在 50℃继续搅拌过夜。真空蒸发溶剂后, 加入碳酸氢钠溶液(5ml)并将该混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 二氯甲烷/甲醇=95:5)并使用 HCl 的乙醇液将其转化为盐酸盐, 得到 56mg (30%)白色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 554.1 (M+H⁺, 100)。

实施例 27

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-5-(2-二甲基氨基-乙基亚氨基)-1-萘-1-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮

按照实施例 26 描述的方法, 使用 2-二甲基氨基-乙胺代替丙胺, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 497.2 (M+H⁺, 100)。

实施例 28

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-吡啶-4-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

a) S-3-[[2-氨基-3-(3,4-二氯-苄基)-丙酰基]-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-氨基]-丙酸叔丁酯

往 4.56g (10mmol) 9-苄基甲氧基羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸在 50ml 二氯甲烷中的溶液中加入 2.02g (20mmol) N-甲基吗啉和 2.55g (10mmol) 二(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯并将该混合物在氩气氛下在室温搅拌 15 分钟。然后加入 3.71g (10mmol) 3-(3,5-二-三氟甲基-苄基氨基)-丙酸叔丁酯(参见实施例 1 步骤 a)并将该混合物在室温搅拌 2 小时。加入水(50ml), 分离有机层, 水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并蒸发, 残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 己烷/乙酸乙酯=2:1)。往二甲基甲酰胺中, 加入 10ml 二乙胺并将该混合物在室温搅拌 3 小时。真空蒸发二甲基甲酰胺和二乙胺, 残余物经柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/氨=99.5:0.5), 得到 4.82g (82%)无色油状标题化合物。

MS m/e (%): 588.4 (M+H⁺, 100)。

b) (3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-吡啶-4-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

往 393mg (0.67mmol) S-3-[[2-氨基-3-(3,4-二氯-苄基)-丙酰基]-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-氨基]-丙酸叔丁酯的 1,2-二氯乙烷溶液中加入 71.7mg

(0.67mmol) 4-吡啶甲醛、80.4mg (1.34mmol) 乙酸和 198mg (0.94mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠, 并将该混合物在室温搅拌过夜。加入碳酸氢钠溶液(5ml), 该混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层干燥(MgSO_4)并浓缩, 得到 370mg 黄色的油, 将其溶于二氯甲烷(1ml)和三氟乙酸(1ml)的混合液中。将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。减压蒸发溶剂和三氟乙酸。真空干燥后, 将残余物溶于 5ml 二氯甲烷并加入 220mg (2.18mmol) N-甲基吗啉、105mg (0.55mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和 74mg (0.55mmol) 1-羟基苯并三唑。将该混合物在室温搅拌过夜。往该反应混合物中加入水(5ml), 分离两相, 有机层经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 残余物经柱色谱纯化(SiO_2 , 二氯甲烷/甲醇=95:5), 得到 158mg (48%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 603.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

实施例 29

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(2-甲氧基-萘-1-基-甲基)-4-吡啶-3-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 9-苄基甲氧基羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替 9-苄基甲氧基羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸并且使用 3-[(2-甲氧基-萘-1-基甲基)-氨基]-丙酸叔丁酯代替 3-(3,5-二-三氟甲基-苄基氨基)-丙酸叔丁酯, 在步骤 b) 中使用 3-吡啶甲醛代替 4-吡啶甲醛, 以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 548.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

实施例 30

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法, 在步骤 a) 中使用 9-苄基甲氧基羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替 9-苄基甲氧基羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸并且在步骤 b) 中使用 1-甲基-4-哌啶酮代替 4-吡啶甲醛, 以相当的产率制得标题化

合物。

MS m/e (%): 610.0 ($M+H^+$, 100)。

实施例 31

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-吡啶-2-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法，在步骤 b)中使用 2-吡啶甲醛代替 4-吡啶甲醛，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 603.9 ($M+H^+$, 100)。

实施例 32

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-吡啶-4-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法，在步骤 a)中使用 9-苄基甲氧基羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替 9-苄基甲氧基羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 603.9 ($M+H^+$, 100)。

实施例 33

(RS)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-吡啶-3-基-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法，在步骤 a)中使用 9-苄基甲氧基羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替 9-苄基甲氧基羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸并且在步骤 b)中使用 3-吡啶甲醛代替 4-吡啶甲醛，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 603.9 ($M+H^+$, 100)。

实施例 34

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-(1H-吡唑-3-基-甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 28 描述的方法，在步骤 b)中使用吡唑-3-甲醛代替 4-吡啶甲醛，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 593.0 ($M+H^+$, 100)。

实施例 35

(3S)-1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-3-(3,4-二氯-苄基)-4-(2-二甲基氨基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮;盐酸盐

按照实施例 28 描述的方法，在步骤 b)中使用 2-二甲基氨基乙醛代替 4-吡啶甲醛并随后使用 HCl 的乙醇溶液形成盐酸盐，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 584.1 ($M+H^+$, 100)。

实施例 36

(RS)-3-(3,4-二氯-苄基)-1-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-[1,4]二氮杂环庚烷-2,5-二酮

按照实施例 1 描述的方法，在步骤 a)中使用 3,4,5-三甲氧基-苄胺代替二-3,5-三氟甲基-苄胺并且在步骤 b)中使用叔丁氧羰基-DL-3,4-二氯苯丙氨酸代替叔丁氧羰基-L-3,4-二氯苯丙氨酸，以相当的产率制得标题化合物。

MS m/e (%): 466.1 ($M+H^+$, 15), 181.1 (100)。

实施例 A

以常规方式制备下列组成的片剂：

	mg/片
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
片重	100

实施例 B

制备下列组成的胶囊：

	mg/粒
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石	5

胶囊填充重量 200

首先将活性物质、乳糖和玉米淀粉在搅拌机中混合，然后再在粉碎机中混合。使该混合物再回到搅拌机中，加入滑石并充分搅拌。用机器将该混合物填充到硬明胶胶囊中。

实施例 C

制备下列组成的栓剂：

	mg/枚
活性物质	15
栓剂基质	1285
总计	1300

在玻璃或者钢容器中熔融栓剂基质，将其充分搅拌并冷却到 45℃。此时，往其中加入细粉状活性物质并搅拌直至其完全分散。将该混合物倾入适宜尺寸的栓剂模具中，使之冷却，然后从模具中取出栓剂并以蜡纸或金属箔独立包装。